

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Klaus

ZUR EPIDEMIOLOGIE DER
HYPERLIPOPROTEINÄMIEN BEI AMBULANTEN
PATIENTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER TYPEN III, IV UND V

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

MARKKU HEIKKI TAPIO RAUHIO

aus Kokemäki / Finnland

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Klaus

ZUR EPIDEMIOLOGIE DER
HYPERLIPOPROTEINÄMIEN BEI AMBULANTEN
PATIENTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER TYPEN III, IV UND V

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

MARKKU HEIKKI TAPIO RAUHIO

aus Kokemäki / Finnland

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 21. November 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Correferent: Prof. Dr. med. dent. H. Bernhardt

INHALTSVERZEICHNIS

- 1) Einleitung und Fragestellung
- 2) Methodik
- 3) Ergebnisse
- 4) Diskussion
- 5) Zusammenfassung
- 6) Literaturverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung:

Hyperlipoproteinämien sind als mannigfaltige Ursachen vieler Erkrankungen schon länger bekannt. Schon BÜRGER und GRÜTZ (5) weisen im Jahre 1932 darauf hin. Danach wurde die Forschung der Hyperlipoproteinämien durch FREDRICKSON auf eine neue Basis gestellt. Nachdem man früher nur von Hypercholesterinämien und Hypertriglyzeridämien sprach, rückte in der letzten Zeit die Typisierung nach FREDRICKSON in den Vordergrund. Mit zunehmendem Wohlstand stieg auch die Zahl der Blutfettveränderungen an. Da Hyperlipoproteinämien neben Hypertonie, Übergewichtigkeit, Diabetes mellitus, bestimmte Umwelteinflüsse und Rauchen, Risikofaktoren für Arteriosklerose (7, 21, 31, 32, 45) darstellen, ist es wichtig zu wissen, wie häufig die einzelnen Typen sind. Deutliche Hinweise dafür, daß neben den anderen o.g. Faktoren erhöhte Plasmalipidwerte mit zu den stärksten Faktoren für Arteriosklerose gehören, erbrachten prospektive Langzeitstudien, die in verschiedenen Ländern unabhängig voneinander durchgeführt wurden (1, 4, 6, 8, 9, 15, 20, 22, 23, 29, 30, 34, 40). FREDRICKSON et al (12) teilte die familiären Hyperlipoproteinämien in fünf voneinander verschiedenen Typen ein, die sich sowohl prognostisch als auch therapeutisch unterscheiden (Tab. 1.1). Hyperlipoproteinämien treten sowohl essentiell als auch symptomatisch auf (Tab. 1.2).

Wir haben deshalb epidemiologische Studien betrieben, um feststellen zu können, wie viele Patienten der Med. Poliklinik Marburg erhöhte Blutfettwerte aufweisen. Bei der Typisierung in dieser Arbeit war der Schwerpunkt auf die Typen III, IV und V gelegt. Diese Untersuchung wurde zusammen mit Herrn U. GROTHAUS (14) erarbeitet, wobei er den Schwerpunkt auf die Typen II a und II b legte.

Tab. 1.1.: Befunde bei den einzelnen Typen der essentiellen Hyperlipoproteinämien

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V
Chylomikronen	stark erhöht	normal	normal	normal	normal	erhöht
β-Lipoproteine	normal	vermehrt	vermehrt	path. Lipoprotein mit breiter β-Bande	normal	normal
Prä-β-Lipoproteine	normal	normal	erhöht		erhöht	erhöht
Cholesterin	normal bis leicht erhöht	erhöht	erhöht	erhöht	leicht erhöht	leicht erhöht
Triglyzeride	stark erhöht	normal	erhöht	erhöht	erhöht	erhöht
Induzierbar durch Fett	+	-	-	-	-	+
Induzierbar durch Kohlenhydrate	-	-	+	+	+	+
Serumtrübung	+	-	-/+	-/+	+/-	+
Lipolytische Aktivität nach Heparin	vermindert	normal	normal	normal	normal	normal oder vermindert
Glukosetoleranz	normal	normal	normal bis vermindert	normal bis vermindert	normal bis vermindert	normal bis vermindert

Tab. 1.2.: Erkrankungen bzw. medikamentöse Einflüsse,
bei denen symptomatische Hyperlipoprotein-
ämien auftreten können

Diabetes mellitus

Pancreatitis

Nephrotisches Syndrom

Biliäre Leberzirrhose

Langdauernde Cholestase

Chronischer Alkoholismus
(Zieve - Syndrom)

Akute Alkoholintoxikation

Hypothyreose

v. - Gierke - Glykogenose

Gicht

Hämochromatose

Ovulationshemmer

Steroide

2. Methodik:

2.1 Patienten:

Im Frühjahr 1972 haben wir 1002 Patienten aus der normalen Population der medizinischen Universitätspoliklinik Marburg untersucht. Die Patienten hatten erstmals die Klinik aufgesucht und waren 12 Stunden nüchtern. Bei jedem Patienten wurde die Körpergröße und das Gewicht routinemäßig gemessen, das Alter eingetragen und der systolische und der diastolische Blutdruck bestimmt.

2.2 Blutprobengewinnung:

Jedem Patienten wurde aus der gestauten Armvene etwa 10 ml Blut entnommen. Ebenfalls wurde aus der Fingerkuppe 0,1 ml Blut für die Blutzuckerbestimmung entnommen.

2.3 Serumgewinnung:

Etwa eine halbe Stunde nach der Entnahme wurde das Blut bei 3000 U/min. 10 minutenlang zentrifugiert. Die auf diese Weise gewonnenen Seren wurden unmittelbar im Anschluß an die Abtragung von Blutkuchen auf ihren Gehalt an Cholesterin, Triglyzeriden, Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase, alkalische Phosphatase und Bilirubin geprüft.

2.4 Weiterverarbeitung des Serums:

2.4.1 Bestimmung des Gesamtcholesterins

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins wurde durchgeführt nach der Methode von WATSON (42), modifiziert von RICHTERLICH und LAUBER (33).

Prinzip:

Die Methode beruht auf der Farbreaktion von LIEBERMANN und BURCHARDT. Sterine geben in wasserfreiem Milieu mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine blaugrüne Färbung durch Bildung polymerer Kohlenwasserstoffe. Statt einer vollständigen Eiweißfällung erfolgt eine teilweise Dispersion und eine teilweise Präzipitation durch Zugabe von methylierten Benzolsulfonsäuren.

Chemikalien: Eisessig p.a.
 Cholesterin reinst
 Essigsäureanhydrid p.a.
 konz. Schwefelsäure p.a.
 2,5-Dimethylbenzolsulfonsäure p.a.

Reagentien:

Cholesterinstandard: 200 mg Cholesterin wurden mit Eisessig auf 100 ml gelöst. Die Lösung muß bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden, da Cholesterin sonst auskristallisiert.

Cholesterinreagenz: Es wurde eine Lösung mit den Konzentrationen 7 M Essigsäure, 6,5 M Essigsäureanhydrid und 50 mM 2,5-Dimethylbenzolsulfonsäure hergestellt.

Die Lösung ist bei Raumtemperatur etwa ein Jahr haltbar.

Durchführung:

In Mikroreaktionsgefäße wurden 0,02 ml Serum bzw. 0,02 ml Cholesterinstandard bzw. 0,02 ml aqua bidest. für den Leerwert und danach in alle Reaktionsgefäße 0,5 ml Cholesterinreagenz pipettiert. Die Gefäße wurden geschüttelt und für fünf Minuten in ein Wasserbad von 25°C gestellt.

Daraufhin wurde in jedes Reaktionsgefäß 0,1 ml konz. Schwefelsäure gegeben, wieder gemischt und für weitere zehn Minuten ins Wasserbad gestellt. Unter Verwendung eines Filters von 578 nm wurden dann bei 1 cm Schichtdicke der Küvette die Extinktionen des Standards und der einzelnen Seren im Photometer Eppendorf gegen den Leerwert gemessen.

Berechnung:

Nach dem LAMBERT-BEERSchen Gesetz gilt, daß sich die Konzentrationen eines Stoffes im gleichen Lösungsmittel wie die Extinktionen verhalten:

$$\frac{c_p}{c_s} = \frac{E_p}{E_s}$$

wobei c die Konzentration, E die Extinktion, die Indices p bzw. s Probe bzw. Standard bedeuten.

c_s ist mit $200 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$ bekannt, so daß sich mit den gemessenen Extinktionen E_p und E_s für die zu bestimmende Konzentration c_p folgende Gleichung ergibt:

$$c_p = \frac{200 E_p}{E_s} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$$

Kritik:

Bei der hier durchgeführten Methode werden die sonst übliche Extraktion und Enteiweißung umgangen. Dadurch verringert sich die Zahl der Arbeitsschritte und damit auch die Fehlerbreite. Hämolytische und ikterische Seren verfälschen die Ergebnisse gravierend!

2.4.2 Bestimmung der Triglyzeride

Die Bestimmung der Triglyzeride erfolgte nach der Methode von EGGSTEIN (10), KREUTZ (11) und SCHMIDT et al. (36).

Prinzip:

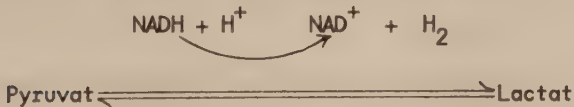
Die Triglyzeride werden enzymatisch über ihren Glycerin-gehalt bestimmt. Dabei wird nach der Verseifung der Fette das entstandene Glycerin in der durch das Enzym Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion mit Hilfe von ATP zu Glycerin-1-phosphat phosphoryliert:



Durch das Enzym Pyruvatkinase (PK) wird das entstandene ADP durch Phosphoenolpyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt:



Pyruvat wird nun durch NADH mittels Lactatdehydrogenase (LDH) zu Lactat reduziert, wobei NADH zu NAD^+ oxidiert wird:



Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der vorhandenen Glycerinmenge. NADH ist also Meßgröße und auf Grund seiner Absorption bei einer Wellenlänge von 366 nm leicht zu bestimmen.

Chemikalien: Triäthanolaminpuffer
MgSO₄ reinst
NADH
Phosphoenolpyruvat
ATP
Lactatdehydrogenase
Pyruvatkinase
Glyzerokinase
MgSO₄-Lösung (etwa 0,15 M)
äthanolisches KOH (etwa 0,5 M)

Reagentien:

- Lösung (1): Puffer: 4 mM Triäthanolaminpuffer und 0,16 mM MgSO₄ werden in 40 ml aqua bidest. gelöst; es resultiert ein pH von 7,6.
Die Lösung ist bei Raumtemperatur 1 Jahr haltbar.
- Lösung (2): 3,6 µM NADH, 19,8 µM ATP und 6,6 µM PEP werden in 0,6 ml aqua bidest. gelöst.
Die Lösung ist bei + 4°C zwei Wochen haltbar.
- Lösung (3): 2 mg LDH und 1 mg PK sind in einem Milliliter der Suspension enthalten.
Die Suspension ist bei + 4°C etwa ein Jahr haltbar.
- Lösung (4): 2 mg GK sind in einem Milliliter Suspension enthalten.
Die Haltbarkeit bei + 4°C beträgt ebenfalls etwa ein Jahr.

Durchführung:

Von jedem Serum wurden 0,2 ml in ein Zentrifugenglas pipettiert, 0,5 ml der äthanolischen Kalilauge dazugegeben und kräftig durchgemischt. Die verschlossenen Zentrifugenröhrchen wurden dann für etwa dreißig Minuten in ein Wasserbad von 55 - 70°C gestellt und danach wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Hierauf wurde in jedes Glas 1,0 ml MgSO_4 -Lösung pipettiert, gut gemischt, acht Minuten bei $5.000 \frac{\text{U}}{\text{min}}$ zentrifugiert und 0,2 ml des klaren Überstandes zur Glycerinbestimmung abgenommen.

Für diese Glycerinbestimmung wurden von Lösung (1) 1,0 ml, von Lösung (2) 0,05 ml, die nach der Verseifungsreaktion abgenommenen 0,2 ml Überstand und von Lösung (3) 0,01 ml in eine Küvette mit einem Zentimeter Schichtdicke pipettiert, mit einem Plastikspatel durchgemischt und das Ganze bei Raumtemperatur für etwa zehn Minuten stehen gelassen.

Dann wurde mit einem Filter von 366 nm die Extinktion im Photometer Eppendorf gegen Luft gemessen (E_1). Anschließend wurden noch von Lösung (4) 0,01 ml zugegeben, abermals durchgemischt und nach zehn Minuten wieder die Extinktion gegen den Leerwert Luft bestimmt (E_2).

Berechnung:

Für die Berechnung von Substratkonzentrationen gilt allgemein die Formel:

$$c = \frac{\text{MG}}{\mathcal{E} \cdot d \cdot 10} \cdot \frac{V}{v} \cdot F \cdot E \cdot \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$$

Der Extinktionskoeffizient $\mathcal{E}$ von NADH beträgt bei 366 nm $3,3 \frac{\text{cm}^2}{\text{uMol}}$.

Die Schichtdicke der Küvette d ist 1 cm.

Der Gehalt an Neutralfett wird über seinen Glycerinanteil berechnet. Das mittlere Molekulargewicht der Serumtriglyzeride beträgt 885, das des Glycerins 92. Außerdem muß die durch die Verseifung eingetretene Verdünnung berücksichtigt werden, was mit Hilfe des Faktors F geschieht.

$$F = \frac{885 \cdot 1,70}{92 \cdot 1,0,2} = 81,69$$

V ist das Volumen der insgesamt in die Küvette einpipettierten Lösungsmengen (1,27 ml), v das Volumen des eingesetzten Überstandes der Verseifungsreaktion (0,2 ml)

Für ΔE gilt: $\Delta E = E_1 - E_2$.

Berücksichtigt man nun noch den Durchschnittsgehalt des Serums an freiem Glycerin mit $1,0 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$, was nach den oben angeführten Molekulargewichten etwa $10 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$ Neutralfett entspricht, so ergibt sich für die Konzentration der Triglyzeride im Serum folgende Bestimmungsgleichung:

$$c = (1432 \Delta E - 10) \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$$

Wenn das Cholesterin über 300 mg/100 ml und die Triglyzeride über 200 mg/100 ml betrugen, wurde eine Lipoproteinelektrophorese durchgeführt, um die Typen nach FREDRICKSON zu bestimmen. Unabhängig davon schlüsselten wir die Patienten mit einem Cholesterinwert von mehr als 280 mg/100 ml und einem Triglyzeridwert von mehr als 175 mg/100 ml auf.

2.4.3 Lipoproteinelektrophorese

Die Lipoproteinelektrophorese wurde nach der Methode von KÄHLKE und RAPP (18, 19) auf Agarose-Gel durchgeführt.

Prinzip:

Wie alle anderen Proteine wandern auch die Lipoproteine bei schwach alkalischem pH von der Kathode zur Anode. Mit einem Farbstoff, der nur Lipide anfärbt (z.B. Sudan-schwarz, Ölrot-O), kann man dann die von den Lipoproteinen transportierten Fette und fettähnlichen Stoffe und damit auch indirekt wieder die Lipoproteine zur Darstellung bringen.

Apparatur: Elektrophoresegerät UG I (*)
 Kunststofftrennkammern (*)
 Querstanze (*) (1,2 x 0,2 cm)
 Wasserstrahlpumpenansatz (*)
 Glasplatten (12 x 9 x 0,1 cm)

Chemikalien: Eisessig p.a.
 Glyzerin bidest. (ca. 87 %) p.a.
 Aceton p.a.
 Äthanol 96 %ig
 NaOH 1 n
 Agarose reinst (**)
 Agarose Instant-Gel A-08-82 (pH 8,2) (**)
 Veronal-Natrium-Phosphat-Puffer (**)
 Human-Albumin trocken reinst (***)
 Bromphenolblau
 Sudanschwarz (für die Mikroskopie)

Gele und Lösungen:

Haft-Gel: Es wurden etwa 9 g Agarose mit 300 ml
 aqua bidest. aufgekocht.

(*) Hersteller: Fa. Desaga, 6900 Heidelberg 1, Römerstr. 118
(**) Hersteller: Fa. Serva, 6900 Heidelberg 1, Postfach 407
(***) Hersteller: Fa. Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

Träger-Gel: Ein Röhrchen Instant-Gel (Handelspräparat aus Veranol-Na-Phosphatpuffer und Agarose) wurde mit aqua bidest. (100 ml) aufgekocht, dann unter fließendem Wasser auf 60°C abgekühlt und mit 0,2 g Humanalbumin klar geschwenkt.

Elektroden-Pufferlösung:

Der Inhalt eines Röhrchens mit Puffersubstanz wurde mit 1 l aqua dest. aufgefüllt. Die Lösung hat ein pH von 8,2.

Fixierlösung: 40 ml Eisessig und 100 ml Glyzerin wurden mit aqua bidest. auf 2 l aufgefüllt.

Färbelösung: 1,93 g Sudanschwarz wurden mit 1,2 l Äthanol vermischt; mit aqua bidest. wurde dann auf 1,92 l aufgefüllt. Abschließend wurden noch 10 ml 1 n NaOH zugegeben.

Durchführung:

Die Glasplatten wurden zur völligen Entfettung etwa fünfzehn Minuten in Aceton gelegt. In dieser Zeit wurde das Haft-Gel zubereitet. Nachdem die Glasplatten trocken waren, wurden sie mit Haft-Gel bestrichen und vor einem Ventilator getrocknet. Währenddessen wurde das Träger-Gel hergestellt, von dem dann jeweils etwa 50 ml in eine Trennkammer gegossen wurde. Darüber wurde die Glasplatte gelegt. Die Kammer wurde dann zum Erstarren des Gels zwei Stunden auf den Kühlblock des Elektrophoresegerätes gebracht.

Mit der Querstanze wurden danach aus dem verfestigten Gel pro Platte vier Gräben ausgestanzt und mit der Wasserstrahlpumpe leergesaugt. Daraufhin wurden die zu untersuchenden Seren vorbereitet, und zwar in der Weise, daß von klaren Seren 0,2 ml mit 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung

und 0,2 ml des Träger-Gels, von trüben Seren hingegen 0,1 ml mit 0,3 ml der physiologischen Kochsalzlösung und 0,6 ml des Träger-Gels gemischt wurden. Von diesen Serum-lösungen wurden dann in die ausgestanzten Gräben jeweils 30 μ l eingefüllt und diese wieder mit einem Tropfen des Träger-Gels verschlossen.

Auf gleicher Höhe mit den vier Gräben für die Seren wurde am Rande jeder Glasplatte ein punktförmiges Loch ausgestanzt, in das Bromphenolblau gegeben wurde.

Nach einer Laufzeit von zweieinhalb bis drei Stunden bei einer elektrischen Feldstärke von ca. $10 \frac{V}{cm}$, was etwa einer Stromstärke von 40 mA entspricht, wurde die Elektrophorese abgebrochen, die Kammer mit der Fixierlösung bedeckt und das Ganze eine halbe Stunde stehen gelassen. Hierauf wurde die Glasplatte aus der Trennkammer herausgeschnitten, mit nassem Filterpapier bedeckt und zwölf Stunden vor einem Ventilator getrocknet. Anschließend wurden die Platten in der Sudanschwarz-Lösung gefärbt, mit destilliertem Wasser abgespült und wieder getrocknet.

Kritik:

Die Lipoproteinelektrophorese in Agarose-Gel bietet gegenüber früher geübten Verfahren (z.B. Papierelektrophorese) den Vorteil einer kürzeren Laufzeit. So können sekundäre Veränderungen der Lipoproteine auf ein Minimum reduziert werden, ein Faktor, der auch durch die ständige Kühlung der Platten gewährleistet wird. Die Anfärbung des Hintergrundes läßt sich nach Anfärbung der Lipoproteine im Entfärbebad weitgehend auswaschen. Die Verwendung von Bromphenolblau als Markersubstanz gestattet eine laufende Kontrolle über die bereits von dem "schnellsten" Protein, dem Albumin, zurückgelegte Strecke und gewährleistet darüber hinaus noch eine hinreichende Reproduzierbarkeit.

Ein Nachteil ist, daß die Chylomikronen zum kleineren Teil doch wandern und schlieren, und daß bei hohen Prä- β -Konzentrationen (Triglyzeride > 1.000 mg/100 ml) diese z.T. an der Auftragstelle liegenbleiben und zum Schlieren oder "Schwänzen" bis in den Prä- β -Bereich führen.

2.4.4 Die Bestimmung der restlichen Laborwerte, wie das Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase, das Serum Glutamat-Oxalat-Transaminase, der alkalischen Phosphatase, des Bilirubins und des Blutzuckers wurde im Autoanalyzer von TECHNIKON durchgeführt. Die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit wurde nach WESTERGERN durchgeführt und der Blutdruck nach der Methode RIVA-ROCCI gemessen.

Statistik:

Neben der Streuung der Einzelwerte (SE) wurden der t-Test und der Chi-Quadrat-Test für unabhängige Stichproben benutzt. Signifikanz liegt vor, wenn $\alpha \leq 5\%$ ist.

3. Ergebnisse:

Bei der klinisch-chemischen Untersuchung der Seren der 1002 Patienten wurden 188 Fälle mit erhöhten Blutfettwerten festgestellt. Das sind 18,7 % des Gesamtkollektivs. Die Zahl der Frauen, die eine Hyperlipoproteinämie aufwiesen, betrug 67 = 15,2 % der Gesamtzahl der Frauen. Bei den Männern war die entsprechende Zahl 121 = 21,6 % der Männer insgesamt.

Die fünf (inzwischen sechs) FREDRICKSON-Typen waren wie folgt representiert:

Typ IIa: 54 Fälle = 28,8 % von den Gesamthyperlipoproteinämien, davon Männer 31 = 25,7 %, Frauen 23 = 34,4 %.

Typ IIb: 17 Patienten = 9,1 % des ganzen Patientengutes. Männer 8 = 6,6 %, Frauen 9 = 13,4 %.

Typ III: 3 Fälle = 1,6 %, Männer 2 = 1,6 %, Frauen 1 = 1,5 %.

Typ IV: Insgesamt 110 Patienten = 58,4 % der Gesamthyperlipoproteinämien.

Die Anzahl der Männer betrug hier 76 = 62,8 %, die Anzahl der Frauen 34 = 51,7 %.

Typ V: 4 Fälle = 2,1 % der Gesamthyperlipoproteinämien, Männer 4 = 3,3 %, Frauen 0 = 0,0 %.

Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf Abbildung 3.1

Um die Alters- und Geschlechtsverteilung übersichtlich zu gestalten, haben wir die Patienten in sieben Dekaden eingeteilt.

Dekade I:	11 - 20 Jahre
Dekade II:	21 - 30 Jahre
Dekade III:	31 - 40 Jahre
Dekade IV:	41 - 50 Jahre
Dekade V:	51 - 60 Jahre
Dekade VI:	61 - 70 Jahre
Dekade VII:	71 - 99 Jahre

Dekade I: Insgesamt 47 Patienten, davon 27 Männer und 20 Frauen. Erhöhte Blutfettwerte zeigten 6 Patienten = 13 %, die Zahl der Männer betrug 5 = 19 % und die der Frauen 1 = 5 %.

Dekade II: 143 Fälle, davon 95 Männer und 48 Frauen. Hyperlipoproteinämien zeigten 19 Patienten = 13 %. Davon Männer 16 = 17 % und Frauen 3 = 6 %.

Dekade III: 191 Patienten, davon 105 Männer und 86 Frauen. Die Blutfettwerte waren hier bei 38 Probanden erhöht = 20 %. Davon Männer 29 = 28 %, Frauen 9 = 10 %.

Dekade IV: 193 Patienten, 115 Männer und 78 Frauen. Die Plasmalipoproteinwerte waren bei 38 erhöht = 20 %. Die Zahl der Männer betrug 25 = 22 % und die der Frauen 13 = 17 %.

Dekade V: 193 Fälle, davon 89 Männer und 104 Frauen. Erhöhte Plasmalipidwerte bei 41 Patienten = 21 %. Davon Männer 21 = 24 % und Frauen 20 = 19 %.

Dekade VI: 151 Patienten, 72 Männer und 79 Frauen. Die Blutfettwerte waren hier bei 27 Patienten erhöht = 18 %. Davon Männer 12 = 17 % und Frauen 15 = 19 %.

Dekade VII: 84 Fälle, davon 57 Männer und 27 Frauen. Erhöhte Plasmalipoproteine zeigten 19 Patienten = 23 %. Davon Männer 13 = 23 % und Frauen 6 = 22 %. Siehe Abbildung 3.2

In den Tabellen 3.1, 3.2, 3.3 und 3.4 werden die Labordaten und deren Streuungen ersichtlich.

Tabelle 3.1 zeigt die Parameter der Frauen und Männer zusammen. Darin ist die Kontrollgruppe, d.h. die nicht pathologischen Fälle, mit den Gesamthyperlipoproteinämien verglichen, d.h. alle Patienten mit erhöhten Blutfetten und mit den Labordaten der Typen III, IV und V. Hinter den einzelnen Gruppen ist immer die Streuung = SE angegeben.

Cholesterin ist in den Kontrollgruppen mit 203,5 mg/100 ml niedriger als bei Gesamthyperlipoproteinämien mit 272 mg/100 ml. Bei Typ III beträgt das Cholesterin 326 mg/100 ml, bei Typ IV 231,3 mg/100 ml und bei Typ V 350 mg/100 ml.

Die Triglyzeride verhalten sich wie folgt:

Kontrollgruppe: Triglyzeride 114,1 mg/100 ml. Bei Gesamthyperlipoproteinämien 259,4 mg/100 ml, bei Typ II betragen Triglyzeride 536 mg/100 ml, bei Typ IV 294,7 mg/100 ml und bei Typ V 701 mg/100 ml.

Gleichmaßen kann man die anderen Parameter aus den Tabellen entnehmen.

Tabelle 3.2 ist gleichmaßen aufgebaut. Hier werden die Parameter der Frauen in der Kontrollgruppe wie im Gesamtkollektiv und bei den Typen III, IV und V zueinander verglichen.

Das Cholesterin beträgt in der Kontrollgruppe 206,4 mg/100 ml, bei den Gesamthyperlipoproteinämien 279 mg/100 ml und bei Typ IV 226,2 mg/100 ml. Bei den Typen III und V war wegen der geringen Anzahl der Fälle keine Statistik möglich.

Die Triglyzeride waren bei der Kontrollgruppe 111,6 mg/100 ml, bei den Gesamthyperlipoproteinämien 221,9 mg/100 ml, bei Typ IV 267,6 mg/100 ml. Auch hier war eine Statistik bei den Typen III und V nicht möglich.

Tabelle 3.3 ist vom System her identisch mit den Tabellen 3.2 und 3.4. Hier sind die Parameter der Männer in der Kontrollgruppe bei den Gesamthyperlipoproteinämien und bei den Typen III, IV und V miteinander verglichen.

Das Cholesterin beträgt in der Kontrollgruppe 201 mg/100 ml. Bei den Gesamthyperlipoproteinämien 268,3 mg/100 ml, beim Typ III 332,5 mg/100 ml, beim Typ IV 233,7 mg/100 ml und beim Typ V 350,0 mg/100 ml.

Die Triglyzeride betragen in der Kontrollgruppe 116 mg/100 ml. Bei den Gesamthyperlipoproteinämien 280 mg/100 ml. Beim Typ III 649 mg/100 ml, beim Typ IV 307 mg/100 ml und bei Typ V 701 mg/100 ml.

In der Tabelle 3.4 sind Patientengruppen mit normalen und erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten angeführt. In der Kontrollgruppe sind all die Werte, die nicht pathologisch sind, also Cholesterin < 280 mg/100 ml und Triglyzeride < 175 mg/100 ml zusammengefaßt. Bei den Gesamthyperlipoproteinämien sind wieder die erhöhten Werte, d.h. Cholesterin > 280 mg/100 ml und Triglyzeride > 175 mg/100 ml aufgeführt. Hier gibt es auch wieder drei Gruppierungen in der Tabelle.

- a) Kontrolle Gesamthyperlipoproteinämien, Frauen und Männer
- b) Kontrolle Gesamthyperlipoproteinämien, Frauen
- c) Kontrolle Gesamthyperlipoproteinämien, Männer

Alle drei Gruppierungen zeigen auch ihre dazugehörigen Parameter an.

In der Kontrollgruppe Frauen und Männer betragen das Cholesterin 201 mg/100 ml und die Triglyzeride 103 mg/100 ml, beim Gesamtkollektiv das Cholesterin 251 mg/100 ml und die Triglyzeride 228 mg/100 ml. Bei der Kontrollgruppe Frauen das Cholesterin 203 mg/100 ml und die Triglyzeride 101 mg/100 ml. Bei der Gesamtgruppe Frauen beträgt das Cholesterin 254 mg/100 ml und die Triglyzeride 199 mg/100 ml. In der Kontrollgruppe Männer liegen das Cholesterin bei 199 mg/100 ml und die Triglyzeride bei 105 mg/100 ml.

Bei den Gesamthyperlipoproteinämien der Männer betragen das Cholesterin 249 mg/100 ml und die Triglyzeride 247 mg/100 ml.

Tabelle 3.5 zeigt den statistischen Vergleich der Parameter in den verschiedenen Gruppen. Wieder werden drei verschiedene Gruppierungen miteinander verglichen. Gesamthyperlipoproteinämien zu den Typen III, IV und V.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß das Cholesterin und die Triglyzeride signifikant erhöht waren. Auffallend oft war auch der Blutzucker signifikant verändert.

Bild 3.1

Gesamt-Hyperlipoproteinämien n = 188
± 18,7% des Gesamtkollektivs von n = 1002

Hyperlipoproteinämien ♂ n = 121

Hyperlipoproteinämien ♀ n = 67

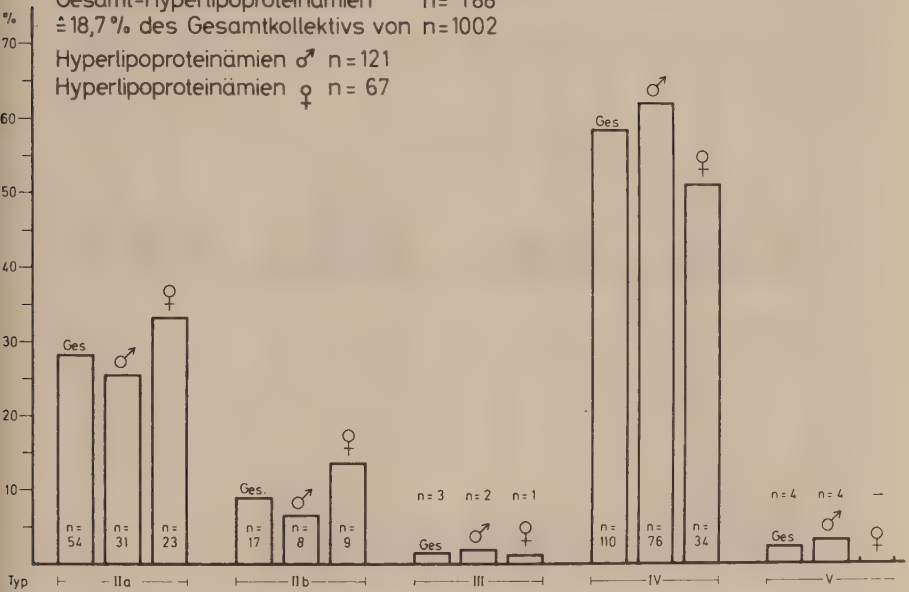


Bild 3.2

Alters- und Geschlechtsverteilung von Hyperlipoproteinämien

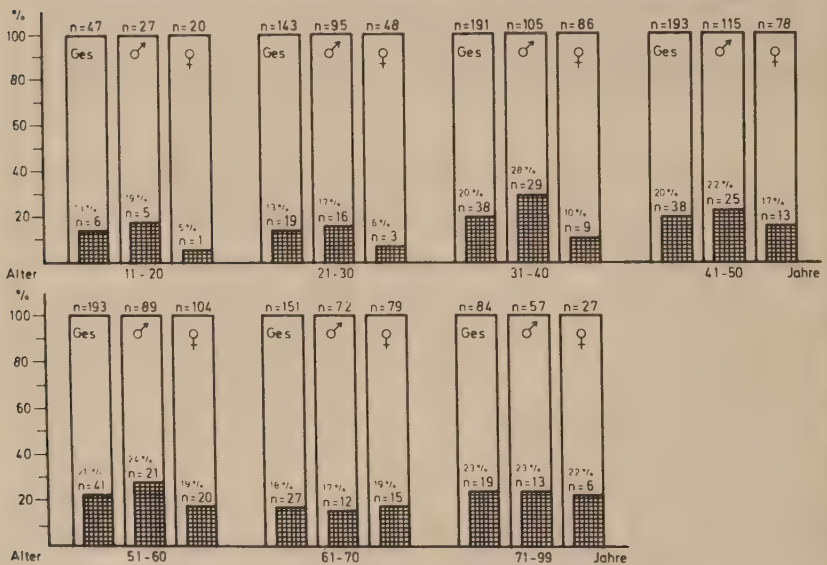


Tabelle 3.1

Kontroll- gruppe	w + m	Gesamthyper- lipoprotein- ämien	w + m	Typ III	w + m	Typ IV	w + m	Typ V	w + m
	n = 814	n = 188	n = 3	n = 110	n = 4	SE	SE	SE	SE
Alter (Jahre)	46,3	16,6	48,4	16,1	50,7	15,3	48,9	16,9	40,8
Broca -	8,0	18,1	12,2	21,4	12,4	9,3	13,5	22,1	9,6
Blutz. mg/100 ml	85	21	94	29	87	2	96	34	98
Chol. mg/100 ml	203	43	272	69	326	78	231	51	350
Trigl. mg/100 ml	114	43	259	139	536	291	294	99	701
B S G	8	12	9	12	10	13	11	15	7
2. h/mm	18	34	20	20	23	29	22	22	18
G P T	11,6	20,9	19,8	61,1	13,7	4,0	22,6	73,6	--
G O T	13,2	32,4	16,7	41,9	13,7	4,7	20,5	53,9	17,0
AlkPhosp. mE/ml	122	68	126	61	134	27	128	68	213
Bili. mg/100 ml	0,63	0,79	0,72	1,18	--	--	0,78	1,47	0,93
Syst. R.R. mm/Hg	149	24	155	28	161	30	160	31	150
Diast.	90	12	92	14	91	22	93	15	111

Mittelwerte mit Streuung der Einzelwerte der untersuchten Parameter bei den jeweiligen Hyperlipoproteinämie-Typen (Männer und Frauen zusammengefaßt). Typisiert wurde ab 300 mg/100 ml Cholesterin - oder 200 mg/100 ml Triglyzeridgehalt.

m = Männer, w = Frauen

Tabelle 3.2

	Kontroll- gruppe n = 375		Gesamthyper- lipoprotein- ämien n = 67		Typ III w n = 1		Typ IV w n = 34		Typ V w n = 0	
	SE	w	SE	w	SE	w	SE	w	SE	w
Alter (Jahre)	46,6	15,7	53,2	14,3	--	--	52,1	15,0	--	--
Broca -	10,8	19,8	17,9	24,3	--	--	19,8	25,7	--	--
Blutz. mg/100 ml	86	24	92	19	--	--	90	19	--	--
Chol. mg/100 ml	206	43	279	64	--	--	226	37	--	--
Trigl. mg/100 ml	111	44	221	89	--	--	267	47	--	--
B S G	9	12	13	14	--	--	15	17	--	--
2. h/mm	20	21	28	22	--	--	30	25	--	--
G P T mE/ml	10,5	15,7	11,1	5,2	--	--	11,6	5,9	--	--
G O T mE/ml	13,6	41,9	10,2	4,5	--	--	10,6	5,5	--	--
Alk.Phosp. mE/ml	117	59	123	57	--	--	131	71	--	--
Bili. mg/100 ml	0,50	0,42	0,53	0,18	--	--	0,51	0,22	--	--
Syst.	152	25	162	31	--	--	172	36	--	--
Diast. R.R. mm/Hg	91	12	94	14	--	--	97	14	--	--

Mittelwerte mit Streuung der Einzelwerte der untersuchten Parameter bei den jeweiligen Hyperlipoproteinämie-Typen der Frauen. Typisiert wurde ab 300 mg/100 ml Cholesterin - oder 200 mg/100 ml Triglyzeridgehalt.

Tabelle 3.3

	Kontroll- gruppe m n = 439	Gesamthyper- lipoprotein- ämien m n = 121		Typ III m n = 2	Typ IV m n = 76	Typ V n = 4				
	SE	SE	SE	SE	SE	SE				
Alter (Jahre)	45,9	17,4	45,7	16,5	46,5	19,1	47,4	17,5	40,8	8,3
Broca -	5,6	16,0	9,1	19,0	8,8	9,7	10,6	19,8	9,6	13,8
Blutz. mg/100 ml	84	18	96	33	85	0	99	39	89	14
Chol. mg/100 ml	201	43	268	72	332	109	233	56	350	28
Trigl. mg/100 ml	116	43	280	157	649	305	306	113	701	131
B S G 1. h/mm	6	12	7	11	2	0	8	14	7	5
2. h/mm	16	42	15	17	6	3	18	20	18	11
G P T mE/ml	12,5	24,3	24,0	74,2	15,5	3,5	26,8	86,5	--	--
G O T mE/ml	12,7	19,0	21,0	53,6	15,5	4,9	26,1	66,8	17,0	15,1
Alk.Phosp. mE/ml	126	75	129	64	149	35	125	66	213	98
Bili. mg/100 ml	0,74	1,01	0,82	1,45	--	--	0,89	1,7	0,93	0,99
Syst.	147	23	151	25	160	42	154	28	150	25
Diast. R.R. mm/Hg	89	12	90	14	102	17	90	15	111	24

Mittelwerte mit Streuung der Einzelwerte der untersuchten Parameter bei den jeweiligen Hyperlipoproteinämie-Typen der Männer. Typisiert wurde ab 300 mg/100 ml Cholesterin - oder 200 mg/100 ml Triglyzeridgehalt.

Tabelle 3.5 Signifikante Abweichungen

T - Test = 1

Chiqu - Test = 2

Signifikant, wenn $\alpha \leq 5\%$

Gesamthyperlipoproteinämien w + m, n = 188

Typ III w + m, n = 3

Typ IV w + m, n = 110

Typ V w + m, n = 4

Gesamthyperlipoproteinämien w n = 67

Typ III w n = 1

Typ IV w n = 34

Typ V w n = 0

Gesamthyperlipoproteinämien m n = 121

Typ III m n = 2

Typ IV m n = 76

Typ V m n = 4

Kontrollgruppe

Broca	Blutz.	Chol.	Trigl.	B	S	G	P	T	G	O	T	Alk.	Phosp.	Bili.	Syst.	Diast.
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2					2			2				1 + 2	2
		1 + 2	1 + 2													
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2					2			2				1 + 2	2
		1 + 2	1 + 2									1 + 2				1
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2												1 + 2	
		(2)	(2)											(2)		
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2					1							1 + 2	
		1 + 2	1 + 2													
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2					1							1 + 2	1 + 2
		1 + 2	1 + 2													
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2								2					
		(1 + 2)	(1 + 2)													
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2					2			2					
		1 + 2	1 + 2													
1	1 + 2	1 + 2	1 + 2									1 + 2			1	

Prüfung auf Signifikanz der einzelnen Typen gegen die Kontrollgruppe. In der Tabelle wurden nur die signifikanten Unterschiede aufgeführt.

m = Männer, w = Frauen, () = 5%

4. Diskussion:

Bei allen Untersuchungen der Plasmalipide besteht die Schwierigkeit Grenzkonzentrationen festzulegen, oberhalb deren die Werte als pathologisch anzusehen sind.

Die Blutfettwerte hängen von Art und Menge der zugeführten Nahrung ab, ferner spielen Alter, Geschlecht und hormonelle Faktoren eine wesentliche Rolle. Die Forderung der Weltgesundheitsorganisation (2), daß der zu untersuchende Patient von Lipidbestimmungen eine Standarddiät zu sich nimmt, ist bei einer epidemiologischen Untersuchung nicht zu verwirklichen.

Die zur Klassifizierung der einzelnen Hyperlipoproteinämietypen konnten von der Weltgesundheitsorganisation (2) empfohlenen strengen Kriterien trotz der fehlenden Bestimmung des β -Cholesterins im wesentlichen erfüllt werden.

Bei Verdacht auf Typ III entschied das Ergebnis der UZ-Untersuchung. In dieser Arbeit wurden ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht Grenzwerte für das Cholesterin 280 mg/100 ml und für die Triglyzeride von 175 mg/100 ml festgelegt. In vergleichbaren Studien setzten LEREN und HAABEREKKE (26) variable Grenzwerte von 275, 300 oder 325 mg/100 ml. WOOD und Mitarbeiter (44) setzten den Grenzwert für das Cholesterin bei 275 mg/100 ml. SCHLIERF und Mitarbeiter (35) bei 300 mg/100 ml.

KAFFARNIK et al (17) fanden inzwischen an im strengsten Sinne Gesunden Cholesterinwerte zwischen 191 ± 28 und 219 ± 31 mg/100 ml und Triglyzeridwerte von 81 ± 27 bis 105 ± 55 mg/100 ml.

Als oberen Grenzwert für die Triglyzeride betrachten viele Autoren 200 mg/100 ml (26, 35, 44).

Bei den von uns im Frühjahr 1972 untersuchten 1002 Patienten fanden wir eine Hyperlipoproteinämie bei 18,7 % des Gesamtkollektivs, bei Männern 21,6 % und bei Frauen 15,2 %.

WOLLENWEBER und Mitarbeiter (43) fanden bei Gesamthyperlipoproteinämien 17,5 %, bei Männern 23 % und bei Frauen 6,4 % ähnliche Werte wie wir.

WOOD und Mitarbeiter (44) konnten eine Hyperlipoproteinämie bei 17,8 % aller Männer und 11,2 % aller Frauen diagnostizieren.

KLEMENS und Mitarbeiter (24) liegen mit ihrer 25 %igen Hyperlipoproteinämie-Häufigkeit etwas höher als wir.

SCHLIERF und Mitarbeiter (35) fanden eine Hyperlipoproteinämie bei 28,0 % (29 % der Männer und 26 % der Frauen) einer Stichprobe von stationären Patienten einer Medizinischen Universitätsklinik. KLÖR und Mitarbeiter (25) fanden noch höhere Prozentsätze vor, jedoch waren ihre Grenzwerte für Cholesterin bei 250 mg/100 ml und für die Triglyzeride bei 150 mg/100 ml niedriger als unsere. Bei der Aufschlüsselung nach Hyperlipoproteinämientypen wird überwiegend angegeben, daß das Typ IV-Muster am häufigsten ist (24, 25, 35, 44).

Wir fanden in Übereinstimmung mit WOOD und Mitarbeiter (44), daß die Zahl der Typ IV-Männer erheblich größer ist als die der Typ IV-Frauen. Wir fanden Typ IV bei 13,6 % der Männer, WOOD und Mitarbeiter in 13 %, Frauen hatten bei uns den Typ IV in 7,7 %, bei WOOD und Mitarbeitern in 4,8 %. Auch WOLLENWEBER und Mitarbeiter (43) kamen übereinstimmend mit uns zu folgenden Prozentzahlen:

Typ IV fanden die Autoren bei Männern in 17,5 %, bei Frauen in 3,0 % vor. In vergleichbaren Untersuchungen mit unseren Studien sind die Typen III äußerst, V selten.

WOLLENWEBER und Mitarbeiter (43) fanden einen Typ III bei 0,25 % ihrer Fälle, WOOD und Mitarbeiter (44) bei 0,2 %.

Wir fanden einen Typ III bei 0,3 %. SCHNEIDER et al (37), dessen Patienten aus demselben Einzugsgebiet stammen, fand einen Typ III nur zweimal bei etwa 4000 Fällen.

Ein Typ V wurde von uns in 0,4 % der Fälle diagnostiziert, davon waren alles Männer = 0,7 %.

WOLLENWEBER und Mitarbeiter (43) liegen mit 0,6 % etwas höher, aber vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Das Alter bedingt einen physiologischen Anstieg der Blutfette (3, 12, 13, 21, 22, 23, 25, 27, 41). Wir fanden heraus, daß Menschen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren am häufigsten von Hyperlipoproteinämien betroffen sind (Abb. 3.2).

Danach, mit zunehmendem Alter, nimmt auch die Zahl der erhöhten Blutfettveränderungen ab. Hierbei handelt es sich um eine gewisse Auslese (Tod). Patienten mit hohen Blutfettwerten sind in hohen Prozentzahlen gestorben.

Degenerative kardiovaskuläre Erkrankungen führen in den entwickelten Ländern die Todesursachenstatistiken an.

Zu den stärksten Risikofaktoren der Coronar- und Cerebralsklerose gehören unbestritten die erhöhten Blutfettwerte.

Die Arbeitsgruppe um H. KAFFARNIK (38, 39) fand heraus, daß Patienten mit einem Typ IV der Hyperlipoproteinämie eine signifikant höhere Infarktrate haben. Dasselbe haben auch WOOD und Mitarbeiter (44) festgestellt.

In der Statistik (Tab. 3.4) haben wir Kontrollgruppen zu den Gesamthyperlipoproteinämien verglichen. Interessant war, daß signifikante Abweichungen immer beim Cholesterin und den Triglyzeriden vorhanden waren. Der Blutzucker zeigte auch oft signifikante Abweichungen.

Beim Vergleich der einzelnen Parameter zwischen der Kontrollgruppe und den Gesamthyperlipoproteinämien und speziell den Typen III, IV und V konnten zum Teil signifikante Abweichungen festgestellt werden (Tab. 3.5).

In Übereinstimmung mit WOLLENWEBER und Mitarbeitern (43) war der Broca-Index bei den Gesamthyperlipoproteinämien der Männer und Frauen, bei Typ IV der Männer und Frauen, bei den Gesamthyperlipoproteinämien der Frauen und bei Typ IV der Frauen, bei den Gesamthyperlipoproteinämien der Männer und bei Typ IV der Frauen,

bei den Gesamthyperlipoproteinämien der Männer und Typ IV der Männer zur Kontrolle signifikant erhöht. Das Cholesterin und die Triglyzeride waren bei allen Typen signifikant erhöht. Auffällige signifikante Abweichungen zeigten auch der systolische und diastolische Blutdruck.

Die Tendenz des Herzinfarktes und der Arteriosklerose, in immer jüngeren Altersklassen aufzutreten, ist unübersehbar. Bereits vor knapp zehn Jahren wurde eine Verdoppelung der Infarkthäufigkeit bei den unter 40jährigen festgestellt.

Die degenerativen kardiovaskulären Herzerkrankungen sind sicherlich multifaktionell bedingt. Da aber neben den anderen o.g. Faktoren die Hyperlipoproteinämien mit zu den stärksten Risikofaktoren bei Arteriosklerose gehören und möglicherweise bis zu 15 % der Gesamtbevölkerung an einer Hyperlipidämie leidet, müssen wir verstärkt nach einer Vermehrung der Blutfette fahnden.

5. Zusammenfassung:

- 5.1 Wir untersuchten die Hyperlipoproteinämie-Häufigkeit am Krankengut der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg. Patienten mit Cholesterinwerten über 300 mg/100 ml und Triglyzeridwerten über 200 mg/100 ml wurden nach FREDRICKSON typisiert. Außerdem untersuchten wir eine sogenannte Gesamthyperlipoproteinämiegruppe, wobei Cholesterinwerte von mehr als 280 mg/100 ml und Triglyzeridwerte von mehr als 175 mg/100 ml Berücksichtigung fanden. Von 1002 in unausgewählter Reihenfolge analysierten Patienten wurde in 18,7 % eine Hyperlipoproteinämie gefunden. Am mit 11,4 % häufigsten Typ IV waren die Männer mit 13,6 %, die Frauen mit 7,7 % beteiligt.
- 5.2 Eine untergeordnete Rolle bezüglich der Häufigkeit spielen die Typen III und V. Typ III war vom Gesamtkollektiv bei 0,3 % der Patienten zu finden. Typ V in 0,4 % (alles Männer).
- 5.3 Die Altersgruppe zwischen 40 und 60 Jahren ist am stärksten von Hyperlipoproteinämien betroffen.
- 5.4 Auffällig signifikante Abweichungen zeigten Broca-Index, Blutzucker, Cholesterin und Triglyzeride sowie systolischer und diastolischer Blutdruck bei den Gesamthyperlipoproteinämien und bei den Typen III, IV und V im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- 5.5 Bei der größten Gruppe der Hyperlipoproteinämien, beim Typ IV, ist die Zahl der Männer fast doppelt so hoch wie die der Frauen.
- 5.6 Da etwa 10 bis 20 % der Gesamtbevölkerung unter Hyperlipidämien leidet, gehören die Fettstoffwechselstörungen zu den häufigsten Stoffwechselerkrankungen.

6. Literaturverzeichnis:

1. ALBRINK, M.J., MAN, E.B.:
Serum triglyzerides in coronary artery disease,
Arch. intern. Med. 103 4 (1959)
2. BEAUMONT, J.L., CARLSON, L.A., COOPER, G.R., FREJFAR, Z.,
FREDRICKSON, D.S., STRASSER, T.:
Classifikation of hyperlipidämias and hyperlipoproteinämias.
Bull. Wld. Hlth. Org. 43 881 (1970)
3. BRAUNSTEINER, H., SAILER, S., SANHOFER, F., DIPAULI, R.,
GABL, F., JUNG, A.:
Lipidwerte bei gesunden Personen und Patienten mit Myokardinfarkt.
Wien. Klin. Wschr. 77 859 (1965)
4. BROWN, D.F., DOYLE, J.T., KINCH, S.H.:
Serum triglyzerides in healt an ischemic heart disease,
New Engl. J. Med. 273 947 (1965)
5. BÜRGER, M., GRÜTZ, O.:
Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen
Veränderungen der Haut und Schleimhaut
Arch. Derm. Syph. 166 542 (1932)
6. CARLSON, L.A.:
Serum lipids in men with myocardial infarction.
Acta med. scand. 167 339 (1960)
7. CHAPMAN, J.M., MASSEY, F.J.:
The irrelationship of serum Cholesterol, hypertension, body
weight and risk of coronary desease.
J. Chron. Dis. 17 933 (1964)
8. DAWBER, T.R., MOORE, F.E., MANN, G.V.:
Coronary heart disease in the Framningham Study,
Amer. J. Publ. Hlth. 47 4 (1957)

9. DOYLE, J.T., HESLIN, S., HILLEBOE, H.E., FORMEL, P.:
Early diagnosis of ischemic heart disease,
New Engl. J. Med. 261 1096 (1959)
10. EGGSTEIN, M.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
II Mitteilung. Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfett-
bestimmungen, Normalwerte für Triglyzeride und Glyzerin im
menschlichen Blut. Klin. Wschr. 44 267 (1966)
11. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
I Mitteilung. Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode
Klin. Wschr. 44 262 (1966)
12. FREDRICKSON, D.S., LEVY, R.I., LEES, R.S.:
Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mecha-
nism and disorders. New Engl. J. Med. 276 34,94,198,215,273 (1967)
13. FRIEB, J., HRUBY, J.:
Über den Blutcholesterinspiegel des alterndes Menschen.
Zeitschrift für Altersforschung Bd. VII H 4 309 (1953)
14. GROTHAUS, U.:
Zur Epidemiologie der Hyperlipoproteinämien unter besonderer
Berücksichtigung der Typen IIa und IIb.
Diss. Marburg (1975)
15. HAYES, D., NEIL, D.W.:
Serum cholesterol and triglyzerides in ischemic heart disease.
Clin. Sci. 26 185 (1964)
16. KAFFARNIK, H.:
Lipidstoffwechsel: epidemiologische und präventivmedizinische
Bedeutung biochemischer Untersuchungen
Diagnostik 7 591 - 595 (1974)

17. KAFFARNIK, H., SCHNEIDER, J., EIMER-BREDE, S., EIMER, U.,
ZÖFEL, P., HAUSMANN, L., MÜHLFELLNER, G., SCHUBOTZ, R.,
MÜHLFELLNER, R., MEYER-BERTEN-RATH, J. G.:
Normalwerte für Serumlipide.
81. Tagung der Deutschen Gesellschaft der Inneren Medizin.
Wiesbaden, 6. - 10. April 1975
18. KÄHLKE, W., RAPP, W.:
Pathologische Muster von Serumlipoproteinen, dargestellt mit
einer neuen Methode der Lipoprotein-Elektrophorese.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73 829 (1967)
19. KÄHLKE, W.:
Elektrophoretische Auftrennung der Lipoproteine des Serums.
Ärztl. Lab. 14 495 (1968)
20. KEYS, A., KIMURA, N., KUSUKAWA, A., BRONIE-STEWART, B.,
LARSON, N., KEYS, M.H.:
Lesson from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and
Los Angeles. Ann. Intern. Med. 48 83 (1958)
21. KEYS, A.:
Serum cholesterol and relative body weight of coronary patients
in different population. Circulation 22 1091 (1960)
22. KEYS, A., TAYLER, H.L., BLACKBURN, H., BROZEK, J.,
ANDERSON, J.T., SIMONSON, E.:
Coronary heart disease among Minnesota business and professional
men followed fifteen years. Circulation 28 381 (1963)
23. KEYS, A.:
Epidemiologie aspekts of coronary artery disease.
J. Chron. Dis. 6 552 (1967)
24. KLEMENS, U.H., v. LÖWIS, of MENAR, P., BREMER, A.,
v. WNUCK, E., SCHRÖDER, R.:
Hyperlipoproteinämien und Coronarerkrankungen.
Klin. Wschr. 50 139 (1972)

25. KLÖR, U., DITSCHUNEIT, H.H., DITSCHUNEIT, H.:
Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien im Krankengut der
Universitäts-Klinik Ulm.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 78 (1972)
26. LEREN, P., HAABERREKKE, O.:
The lipid pattern in normals and atherosclerotics.
Acta med. scand. 189 495 (1971)
27. LUND, E., GEILL, T., ANDERSEN, P.H.:
Serum cholesterol in normal subjects in Denmark.
Lancet 1383 1961 II
28. MOLL, A., HAMACHER, F.:
Der Infarkt im jüngeren Lebensalter. Thime Verlag Stuttgart 1962
29. NICOLAYSEN, R., WESTLUND, K.:
Plasma lipids in coronary heart disease. Scand. J. Clin. Lab.
15 291 (1963)
30. PAUL, O., LEPPER, M.H., PHELAN, W.H., DUPERTUIS, G.W.,
MACMILLAN, A., MACLEAN, H., PARK, H.:
A longitudinal study of coronary heart disease.
Circ. 28 20 (1963)
31. POZNER, H., BILLI MORIA, J.C.:
Effect of smoking on blood-clotting and lipid and lipoprotein
levels. Lancet 1318 (1970)
32. RAAB, W.:
Alimentäre Faktoren in der Entstehung von Arteriosklerose
und Hypertonie. Med. Klin. 28 521 (1932)
33. RICHTERICH, R., LAUBER, K.:
Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum, VIII Mitteilung
über Ultramikromethoden im klinischen Laboratorium.
Klin. Wschr. 40 1252 (1962)

34. SCHETTLER, G.:
Arteriosklerose und Cholesterinstoffwechsel.
Dtsch. med. Wschr. 27/28 989 (1953)
35. SCHLIERF, G., WEINANS, G., WEINANS, T., REINHEIMER, W.,
KAHLKE, W.:
Häufigkeit und Typenverteilung von Hyperlipoproteinämien bei
stationären Patienten einer Medizinischen Klinik.
Dtsch. med. Wschr.. 97 1371 (1972)
36. SCHMIDT, F.H., VONDAHL, K.:
Zur Methode der Enzymatischen Neutralfettbestimmung in
biologischem Material.
Z. diss. Chem. 6 156 (1968)
37. SCHNEIDER, J., MAURER, M., KAFFARNIK, H.:
Häufigkeit der Hyperlipoproteinämie - Typ III bei
elektrophoretisch nachweisbaren breiten β -Bande.
Klin. Wschr. 52 941 (1974)
38. SCHNEIDER, J., NEITZERT, A., MÜHLFELLNER, G., MÜHLFELLNER, O.,
ELITZE, C., FÜRST, G., KAFFARNIK, H.:
Coronary and peripheral artery reserve in different types of
hyperlipoproteinämia. III international Symposium on
atherosclerosis, West-Berlin 24 - 28. Oktober 1973
39. SCHNEIDER, J., FÜRST, G., ZÖFEL, P., KAFFARNIK, H.:
Anteil der mit Gefäßschäden korrelierbaren Veränderungen
bei Patienten mit Hyperlipidämien.
Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) 22 Nr. 10 a (1972)
40. STAMMLER, J., LINDBERG, H.A., BERKSON, W.H., SHAFFER, A.,
MILLER, W., POINDEXTER, A.:
Prevalence and incidence of coronary heart disease in strata
of the labor force of a Chicago industrial corporation.
J. Chron. Dis. 11 405 (1960)

41. VON DAAKE, H.J.:

Normalwerte für die Serum-Lipidfraktionen.

Med. Klin. 62 131 (1967)

42. WATSON, D.:

A simple method for the determination of serum cholesterol.

Clin. Chem. Acta 5 637 (1960)

43. WOLLENWEBER, J., CHRISTL, H.L., SCHLIERF, Chr., WOLLENWEBER, H.:

Hyperlipoproteinämien bei ambulanten Patienten. Häufigkeit, Typenverteilung und Korrelation zu klinischen Untersuchungsbefunden. Dtsch. Med. Wschr. 98 463 (1973)

44. WOOD, P.D.S., STERN, M.P., SILVERS, A., REAVEN, G.M.,

VON DER GROEBEN, J.:

Prevalence of Plasma lipoprotein abnormalities in a free-living population of the Central Valley, California.

Circ. 45 114 (1972)

45. YUDKIN, J.:

Nutrition and palatability, with special reference to obesity myocardial infarktion and other diseases of civilisation.

Lancet 1335 (1963)

D a n k s a g u n g

Herrn Prof. Dr. med. D. Klaus gilt mein Dank für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.

Herrn Prof. Dr. med. H. Kaffarnik bin ich zu besonderem Dank für die Überlassung des Themas verpflichtet.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. J. Schneider danke ich für die wertvollen Ratschläge und Hinweise.

Für die technische Unterstützung danke ich der Med. techn. Ass. Frau Ulrike Otte.

L e b e n s l a u f

Ich, Markku Heikki Tapio Rauhio, wurde am 25. April 1944 als Sohn des Zahnarztes Heikki Rauhio und seiner Ehefrau Hilikka, geb. Harpia, in Kokemäki/Finnland geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Kokemäki/Finnland und des Gemein-Gymnasiums in Kokemäki legte ich an diesem im Mai 1964 die Reifeprüfung ab.

Nach dem Militärdienst in Finnland nahm ich das Zahnmedizin-studium im SS 1967 in Marburg auf, wo ich im Herbst 1969 die naturwissenschaftliche und im Herbst 1970 die zahnärztliche Vorprüfung bestand.

Am 17. 7. 1973 habe ich die zahnärztliche Prüfung bestanden.

Seit August 1973 bin ich als wissenschaftlicher Assistent in der prothetischen Abteilung der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Dimroth, Engelhardt, Goebell,
Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke, Kamke,
Karlsson, Keil, Koch, Korb, Kühnel, Mahr, Niemeyer,
Nöth, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann,
Ruppec, Seidel, Seidel, Schiff, Schmidt, Schnell,
Stuke, Vogt, Walcher, Zilliken.

